

Polütsüstiliste munasarjade sündroom – kliiniline tähendus

Kadri Matt¹, Liidia Grištšenko² – ¹TÜ naistekliinik, ²TÜ arstiteaduskond

hüperandrogenism, insuliinresistentsus, polütsüstiliste ovaariumide sündroom, krooniline anovulatsioon, infertiilsus

Polütsüstiliste munasarjade sündroom ehk PCOS on kõige sagedasem endokrinopaatia reproduktiivses eas naistel. PCOS seostub heterogeense kroonilise oligo-anovulatsiooni ja hüperandrogenismiga. PCOSi põhjustavaid tegureid ei ole täpselt selgitatud, kuid haiguse esinemine perekonniti viitab geneetilise koodi tähtsusele. Tänapäevane PCOSi hüperdiagnostika noortel naistel viitab vajadusele täpsustada haiguse diagnostilisi kriteeriume selle preventsiiooni ja ravi eesmärgil. PCOSi kaasaegne ravi on sümptomaatiline ja empiiriline ning suunatud naise organismi ainevahetuse parandamisele ja viljakuse taastamisele.

Polütsüstiliste munasarjade sündroomi ja sellele haigusele tüüpilist kliinilist pilti kirjeldasid juba 1935. a teineteisest sõltumatult Stein ja Leventhal. PCOS on kõige sagedasem endokrinopaatia reproduktiivses eas naistel. Haigus algab sageli tütarlastel perimenarhe ajal või varases reproduktiivses eas (vanuses 21–25 a). Noortel naistel tuuakse haiguse sageduseks >10%. PCOSi leitakse 25%-l amenorröa, 50–80%-l oligomenorröa, 50–90%-l hirsutismi ja regulaarse ovulatoorse tsükli ning 75%-l anovulatoorse infertiilsuse korral (1).

Definitsioonid

PCOS ehk polütsüstiliste munasarjade sündroom on haigus, mida iseloomustab hüperandrogenism ning krooniline anovulatsioon ilma teadaoleva muu hüpotalamuse, hüpofüüsi, munasarja ja neerupealise haiguseta. Insuliinresistentsust esineb paljudel PCOSiga naistel, kuid seda ei peeta diagnostiliseks kriteeriumiks. Polütsüstiliste munasarjade sonograafiline leid on mittespetsiifiline diagnostiline kriteerium.

PCO ehk polütsüstilised munasarjad on makroskoopiliselt suurenenud (maht >10–12 cm³), sileda pinna, paksu kapsliga munasarjad. Ultraheliuuringul (UH) võib munasarjade perifeerias kapsli all näha vähemalt 10 folliikulit suurusega 2–8 mm. Folliikulid paiknevad hüperehhogeense intensiivselt vaskulariseeritud stroomakoe ümber, mis moodustab >25% munasarja mahust. Dominantset folliikulit tavaliselt ei kujune (2).

Multifollikulaarsed munasarjad on suurenenud või normaalse mahuga munasarjad. UHga võib näha 6–10 folliikulit diameetriga 4–10 mm, strooma hulk on normaalne või vähenenud (3).

Etioloogia, patogenees. PCOSi põhjuseid ei ole täpselt selgitatud, kuid haiguse esinemine perekonniti viitab geneetilise koodi tähtsusele haiguse tekkes. Tõenäosus, et haigus areneb mõlemal õel on 50%, võrreldes rahvastiku üldise riskiga 5–10%. Seoses geenimuutustega on leitud kõrvalekaldeid nii hormoonide, ensüümide kui ka rakureseptorite funktsioonis. Arvatakse, et tegu on autosomaalse dominantse pärilikkusega ja isegi mitme geeni muutustega. Oluline osa haiguse vallandumisel on aga keskkonnateguritel, sealhulgas kroonilisel stressil ja toitumisel (4).

Peatunud follikulogenees. Viljatus on PCOSi puhul tingitud eelkõige kroonilisest anovulatsioonist. Polütsüstilistes munasarjades on kaks korda rohkem erinevates arengustaadiumites folliikuleid kui normaalses munasarjades. Need folliikulid ei ole atreetilised ning nende kalduvus apoptoosile ei ole suurenenud. Nad on eluvõimelised, reageerivad FSH stimulatsioonile, kuid follikulogenees peatub germinaalse vesiikli staadiumis, kus peaks toimuma dominantse folliikuli seleksioon. Folliikuli mittetäieliku arengu põhjuseks võib olla FSH normist mõnevõrra madalam tase. Mõlemad faktorid – munasarjade suurenenud steroidogenees ja kasvanud inhibiin-B produktsioon – supresseerivad FSH sekretsiooni. Mittetäieliku follikulogeneesi väljakujunemisel võivad mängida rolli ka EGF retseptorite suurenenud arv ja granulooskoe tundlikkuse kasv TGF- α /EGF suhtes, mis omakorda alandab FSH toimet. On olemas ootsüüdi küpsemise inhibiitor, mis normaalse menstruatsioonitsükli korral pärsitakse ovulatsioonieelsest LH taseme kiirest tõusust. PCOSi korral vajalikku LH taseme kiiret tõusu aga ei toimu (2).

Steroidogenees. Steroidogeneesi häirumine PCOSi puhul toimub erinevatel tasanditel. Ovaariumides esineb folliikuleid ümbritsevate *theca*-rakkude hüperplaasia (hüpertekoos) ja *hileum*i stroomakoe kasvamine, mille põhjuseks on suurenenud androgeenide produktsioon. Teekarakkudes toimuv steroidogenees stimuleeritakse LH poolt, viimase pulsatsiooni sagedus ja amplituud ning LH/FSH suhe PCOSiga patsientidel on suurenenud. PCOSi puhul on kasvanud LH produktsiooni tundlikkus GnRH suhtes. LH tundlikkuse kasvu seostatakse aga LH maharegulatsiooni häirega munasarja teekarakkudes.

Ovariaalse hüperandrogenismi tekkes on leitud keskne roll olevat steroidogeneesi ensüümi P450c17 α düsregulatsioonil. Ensüümi P450c17 α aktiivsust võib tõsta insuliin. Nimetatud ensüümile vastab geen CYP11 α , mille promootoril avastatud polümorfismil võib olla seos PCOSiga. Nimetatud ensüüm katalüüsib ainukesena 17 α -hüdrosülaasi/17, 20-lüaasi, mis konverteerib teekarakus progesterooni → 17 α -hüdrosüprogesterooniks → androstendiooniks ja 17 β -reduktaasi abiga testosterooniks. Kuna PCOSi puhul võib olla

tõusnud ka progesterooni tase, võib arvata, et selle haiguse korral on tegemist androgeenide sünteesi sisemise häirega.

PCOSi puhul on häiritud ka folliikulite granuloosrakkude funktsioon. Alaneb nende võime muuta teekarakkudest “tulevaid” üleliigseid androgeene östradiooliks. PCOSi puhul saavutavad granuloosrakud reageerimisvõime LH-le märksa varasemas follikulogeneesi staadiumis, see tähendab et väikesed folliikulid muutuvad liiga vara LH suhtes tundlikuks ning suurte folliikulite LH maharegulatsioon toimub samuti enneaegselt. Insuliin soodustab granuloosrakkude sellist toimet. Granuloosraku küpsemise peatumine põhjustab androgeenide liia aromataas-aktiivsuse ning inhibiin-B taseme tõusu tõttu. PCOSi korral on kasvanud ka granuloosrakkude tundlikkus FSH suhtes. Östrogeenide produktsiooni suurenemine aga langetab FSH taset negatiivse tagasiside kaudu ning hüperöstrogeeneemia ärahoidmiseks vähendab FSH omakorda aromataasi aktiivsust (5, 6).

Ovariaalne aktiivsus mõjutab androgeenide produktsiooni neerupealistes. On täheldatud, et 50%-l funktsionaalse ovariaalse hüperandrogenismiga naistest esineb ka funktsionaalne adrenaalne hüperandrogenism (FAHA) – glükokortikoid-supresseeritav ACTH-sõltuv 17-ketosteroidide (proandrogeenide) liig. Insuliin tõstab 17-hüdroksülaasi ja 17, 20-lüaasi ensümaatilist aktiivsust, potentseerides 17-ketosteroidide vastust ACTH-le. Neerupealiste *zona reticularis* esinev IL-6 on võimeline stimuleerima DHEA sekretsiooni. Stress-indutseeritud IL-6 võib viia funktsionaalse adrenaalse hüperandrogenismi kujunemiseni ehk adrenaalne steroidogenees nihkub kortisooli sünteesilt teisele rajale. Sarnaselt ovariaalse hüperandrogenismi tekkega seostatakse adrenaalsete androgeenide taseme tõusu ensüüm P450c17α düsregulatsiooniga neerupealistes (5).

Insuliinresistentsus. PCOSiga patsientidel võib esineda insuliinresistentsust, mis on enam iseloomulik adipossetele naistele ja korreleerub omakorda androgeenide taseme tõusuga organismis. Hästi on teada insuliini toime “klassikalistes” toimepunktides nagu maks, rasvkude ja lihased. Samal ajal on insuliinil oluline osa ka munasarjade, hüpofüüsi ja neerupealiste metabolismis. Munasarjade tasemel toimib insuliin oma ja IGF-1 retseptorite kaudu. Need retseptorid on olemas nii granuloosa-, teeka- kui ka strooma-rakkudes. Insuliin toimib ensüümi P450c17α kaudu – tõstab 17α-hüdroksülaasi ja 17, 20-lüaasi aktiivsust, stimuleerib 3β-hüdroksüsteroide dehüdrogenaasi ekspressiooni luteiniseerunud granuloosrakkudes. Insuliin suurendab hüpofüüsi gonadotropiinide tundlikkust gonadotropiin-reliising-hormooni (GnRH) suhtes, potentseerib munasarjade steroidogeneesi arvatavasti LH retseptorite arvu kasvu kaudu. Insuliin inhibeerib SHBG tootmist maksas ning JGFBP-1 tootmist maksas ja munasarjades. Insuliin on võimeline otseselt tõstma 17α-hüdroksülaasi ja

17, 20-lüaasi aktiivsust neerupealistes või potentseerima nende ensüümide vastust ACTH stimulatsioonile (2–4, 7).

Hüperinsulineemia võib kaasneda insuliinresistentsusega. Perifeerse insuliinresistentsuse korral produtseerivad pankrease β -rakud kompensatoorselt insuliini, mis viibki hüperinsulineemia kujunemiseni.

Patogeneesi uus teooria. Uued uuringud lubavad PCOSi vaadata kui autoimmuunhaigust. Nendel patsientidel on tervetest sagedamini leitud mitmeid antikehi (antiovariaalseid ja spermatoosidide-vastaseid). Autoantikehade poolt vahendatud immuunvastus põhjustab põletikutaolise reaktsiooni, mis viib muutustele tsütokiinide produktsioonis. Tsütokiinid on aga vahendajad biokeemiliste muutuste tekkel PCOSi puhul (8).

Kliiniline pilt

Menstruatsioonitsükli häired. PCOS on kõige sagedasem primaarse oligo- ja amenorröa põhjus noortel naistel. Paljudel naistel täheldatakse pikenenud tsüklit (nt 6 korda aastas) ja sel juhul on tegemist menorraagia tüüpi tsüklihäiretega. Anovulatoorsele tsüklile viitab kliiniliselt, et patsient ei tunneta menstruatsiooni enne veritsuse algust. Menstruatsiooni vererohkus on väga erinev, sest östrogeenide tase kogu tsükli vältel on suhteliselt konstantne ning ei ole “neutraliseeritud” progesterooni poolt. Selle tagajärjel võib kujuneda endomeetriumi hüperplaasia. Tütarlastel järgneb menarhele ebaregulaarsete menstruatsioonide periood, mis normis kestab 1,5 aastat. Kui see periood pikeneb üle 3 aasta, tuleb kahtlustada PCOSi. Sellele, et mitte kõikidel patsientidel ei esine kroonilist anovulatsiooni, viitab asjaolu, et 16%-l PCOSi haigetest leitakse operatsioonil väljakujunenud *corpus luteum*.

Hüperandrogeneemia. Hilinenud *pubarche* ja varased hirsutisminähud on suhteliselt sagedased esimesed sümptomid. Hirsutism võib kujuneda puberteedieas või varsti pärast seda. Suurenenud karvakasvu täheldatakse 80%-l tütarlastest, kellel hiljem kujuneb PCOS. Kestev androgeenide nivoo tõus põhjustab harva hüperandrogeneemilist (temporaalset) kiilaspäisust. Hirsutismiga seostatakse akne esinemist, kuigi viimase tekkes on olulisemad teised mehhanismid. Seega ei ole akne esinemine kindel PCOSi kriteerium. *Acanthosis nigricans* on hüperpigmentatsiooni häire kuklal ja/või aksillaarpiirkonnas, mis harva esineb PCOSi korral. Sagedamini esineb see tüsedatel naistel ning seda seostatakse hüperinsulineemiaga (9–13).

Infertiilsus. Enamik PCOSi haigetest on infertiilsed. Infertiilsuse primaarseks põhjuseks on krooniline anovulatsioon. Oluliseks infertiilsusega seonduvaks probleemiks on ka raseduse iseeneslikud katkemised. Siin on patogeneetiline seos LH taseme olulise tõusuga,

mis pärsib follikulogeneesi, kollaskeha funktsiooni ja implantatsiooni. Ovulatsiooni induktsioon PCOSiga naistel suurendab ovaariumide hüperstimulatsiooni (OHSS), mitmikraseduse ja esimese trimestri raseduse katkemise riski. Samuti on neil saagenud raseduse komplikatsioonid, nagu gestatsioonidiabeet ja rasedushüpertensioon. PCOSi-haigetel on tõusnud plasminogeen aktivaatori *inhibitor* 1 (PAI-Fx), mis viib hüpfibrinolüüsile. Hüpfibrinolüüs omakorda assotsieerub üsasisesse kasvupeetuse, platsenta enneaegse irdumise (*abruptio placentae*) ja surnud loote sündimisega (PCOSi korral). Krooniline anovulatsioon, rasvumine, hüperandrogeneemia ja madal SHBG tase on võimalikud mehhanismid endomeetriumi vähi tekkel (9, 14).

Insuliinresistentsus. Reproduktiivses eas PCOSiga naistel võib esineda insuliinresistentsus ja hüperinsulineemia. PCOSiga patsientidel on kasvanud risk haigestuda II tüüpi diabeeti (7 korda suurem), hüpertensiooni ning kardiovaskulaarsetesse haigustesse. Adipoossetel PCOSiga haigetel esineb II tüüpi diabeeti sagedamini kui saledatel haigetel. 20–40%-l tüsedatest PCOSi-haigetest on 40. eluaastaks välja kujunenud II tüüpi diabeet. Uuringud näitavad, et PCO, oligomenorröa, hüperandrogenism ja LH kõrge tase võivad esineda koos nii täiskasvanutel naistel kui ka tütarlastel, kuid nende sümptomite seos hüperinsulineemiaga on tõestatud ainult täiskasvanud haigetel, mitte tütarlastel (7, 9, 15).

Rasvumine. Rasvumine esineb 50%-l haigetest ja tekib haiguse väljakujunemise alguses. Nendele patsientidele on iseloomulik just tsentraalne (androidne) rasvladestuse tüüp ja talje-puusade ümbermõõdu suurenemine. Ülekaalulisega kaasneb SHBG taseme langus ja 20–40%-l esineb S-insuliini taseme tõus. Testosterooni jaotumine SHBG seotuks ning bioloogiliselt vabaks hormooniks sõltub kehamassi indeksist, aga mitte PCOSi esinemisest. Adipoosus muudab testosterooni biosaadavust. Tsentraalne rasvumine ja insuliinresistentsus muudavad lipolüütilist vastust insuliinile, häirub vabade rasvhapete vabanemise supressioon rasvkoest. Järgneb LDL ja TG produktsiooni tõus, langeb HDL tase. Kombinatsioon TG↑ + HDL↓ on seotud suure haigestumusriskiga kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse. Tõusnud PAI-Fx võib omakorda viia müokardiinfarktini (4, 16–18).

Diagnostika

Füüsikaline ja instrumentaalne uurimine. Naise günekoloogiline anamnees: menarhe iga, tsüklite regulaarsus ja iseloom, varasemate raseduste ja sünnituste anamnees. Androgeenide produktsiooni häire – viited anamneesist: varane *pubarche*, intrauteriinne kasvupeetus, ülekaalulisus lapseas, pikk vahe (>2 aasta) *pubarche* ja menarhe vahel norm/ülekaalu korral, androgenisatsiooni kõik vormid, menstruatsioonitsükli häired, eriti hiline menarhe ja primaarne oligo-amenorröa (>2 aasta).

Objektiivse uurimise juures tuleb tähelepanu pöörata järgmistele asjaoludele: munasarjade palpeeritavus ja valulikkus, vererõhu väärtused, BMI (kaal kg/pikkus m²) 25–30 = ülekaalulisus, >30 = rasvumine, talje-puusade ümbermõõt >0,85.

Tunnused, mis viitavad hüperandrogenismile ja insuliinresistentsusele, on järgmised: hirsutism, akne, seborröa, androgeenne alopeetsia, *acanthosis nigricans*, II tüüpi diabeet.

Instrumentaalsetest meetmetest on eelistatud transvaginaalne UH-uuring munasarjadest – nende morfoloogia uuring. Sobivaim aeg on tsükli 3.–8. päev. Transabdominaalselt on võimalik mõõta munasarja suurust, kuid struktuuri hindamine on tihti küsitava väärtusega. Sonograafiliselt diagnoositud PCO ei ole seesama, mis PCOS!

Laboratoorsed analüüsid. Hüperandrogeneemia tõestamine: üldise ja/või vaba testosterooni määramine vereseerumist. Teiste hüperandrogenismi põhjuste kõrvalejätmine: seerumi TSH (kilpnäärme düsfunktsioon), PRL (hüperprolaktineemia), LH ja FSH määramine (oluline LH/FSH), 17 OH-progesterooni määramine, plasma reniini sisalduse kasv; Cushingi sündroomi ja teiste harva esinevate haiguste sõeluuring.

Metabolismi hindamine: insuliinresistentsuse kindlakstegemiseks võib teha suukaudse GTT või i/v glükoosilahuse manustamisega ja veresuhkruväärtuste jälgimisega. Olulist informatsiooni annab ka seerumi basaalse insuliinitaseme, lipiidide ja lipoproteiinide (kolesterool, HDL, LDL, TG) taseme määramine.

NB! Diagnoosi pidepunktideks on krooniline anovulatsioon ning hüperandrogeneemia (1, 18, 19).

Diferentsiaaldiagnostika

PCOSi tuleb eristada järgmistest haigustest: androgeene tootvad tuumorid, Cushingi sündroom, mitteklassikaline kongenitaalne adrenaalne hüperplaasia (AGS), akromegaalia, primaarne hüpotalaamiline amenorröa, hüperprolaktineemia (30% sekundaarne PCOS), ovaariumide hüpertekoos.

Androgeene tootvad tuumorid. 1% kõikidest munasarja tuumoritest. Need on androblastoom (testosterooni tootev), lipoidrakuline ehk Leydigi-rakuline tuumor, düsgerminoom (fertiilses eas) ja gonadoblastoom, mis alla 30aastastel 30–40%-l juhtudest on pahaloolumulised. Neerupealiste androgeene tootvad tuumorid esinevad harva, nad on väga pahaloolumulised ja sellisel juhul esineb autonoomne ACTHst sõltumatu DHEA või DHEAS produktsioon. Kliinilises pildis on raske hirsutism, virilisminähud, mõnikord on tuumorid palpeeritavad. Iseloomulik on haiguse kiire kliiniline kulg.

Cushingi sündroom. Sümptomid, mis on iseloomulikud nii Cushingi sündroomile kui ka PCOSile, on rasvumine, hirsutism, akne, korrapärase menstruatsioonitsükkel. Sümptomid,

mis on iseloomulikud ainult Cushingi sündroomile, on ümmargune nägu, hüpertensioon, lihaste atroofia, abdominaalsed striiad, osteoporoos. Androgeenide ja kortisooli produktsioon on suurenenud. Deksametasoon-testi korraldamisel supressioon-vastus puudub. Munasarjade morfoloogia ei vasta PCOSile.

Mitteklassikiline kongenitaalne adrenaalne hüperplaasia (AGS). Sagedus põhjamaades 0,1–1%. Selle haiguse põhjuseks on 21-hüdroksülaasi (CYP 21) geneetiline defekt, mis põhjustab adrenaalsete androgeenide taseme tõusu. Aldosterooni ja kortisooli sekretsioon on tavaliselt korras. ACTH stimulatsioonitesti korraldamisel täheldatakse 17-OH progesterooni taseme tõusu >30 mmol/l. Kliinilistest sümptomitest on varane *pubarche*, hirsutismi nähud puberteedieas, akne, oligomenorröa, keskmisest väiksem kasv, insuliinresistentsus.

Ovaariumide hüpertekoos. Hüpertekoos – luteiniseerunud teekarakkude saared munasarja stroomas. Hüpertekoosi kerge vorm võib esineda ka PCOSi-haigetel. Raske hüpertekoosi puhul on munasarjad suurenenud fibroblastide kasvu arvel ja kõva struktuuriga (mis eristab neid polütsüstilistest munasarjadest). FSH ja LH on normis või normist madalamad. Hüperinsulinism ja insuliinresistentsus on väga väljendunud, korrelatsioonis androgeenide tasemega. Postmenopausis esineb väljendunud hirsutism ja virilism, hüpergonadotropism, ovariaalne hüperandrogenism (alluvad hästi GnRH agonistidele), sage seos NIDDM, hüperlipideemia ja kardiovaskulaarse süsteemi haigustega (1, 9).

Ravi

PCOSi ravi võib kesta aastaid ning ravimvalik sõltub haigel esinevatest sümptomitest. PCOSi korral on muutused pöördumatud – protsess puhkeb taas.

1. PCOS-i haige naine, kes ei soovi rasestuda. Kuidas ravida anovulatsiooni ja amenorröad?

Kombineeritud rasestumisvastased tabletid. Ravi tulemusena LH sekretsioon normaliseerub, munasarjade androgeenide sekretsioon, 5 α reduktaasi ja androgeenide retseptorid pärssitakse. Tõuseb SHBG tase tänu östrogeenide toimele, väheneb endomeetriumi vähi tekkerisk.

Insuliini taset langetavad ravimid. Nende ravimite hulka kuuluvad biganiidid (Metformin), tiasolidinedioonid (Troglitazone, Pioglitazone ja Rosiglitazone) ja eksperimentaalne ravim D-chiro-inositol. Nad parandavad perifeerset tundlikkust insuliini suhtes, pärssivad maksas glükoneogeneesi, mille tulemusel alaneb tsirkuleeriva insuliini tase vereseerumis. Metformini toimemehhanismiks on glükoosi produktsiooni vähendamine, insuliini taseme ja insuliinresistentsuse alandamine, androgeenide (testosteroon,

androstendioon, DHEAS) alandamine, SHBG tõus. Metformin parandab glükoositolerantsust ja soodustab kaalu langust, paraneb lipiidide ainevahetus.

2. PCOSi-haige naine, kes soovib rasestuda. Missugused ovulatsiooni induktsiooni meetodid on soovitatavad?

Medikamentoosne ravi. Klomifeen-tsitraat (Clomiphene) on esmavaliku preparaat ovulatsiooni induktsiooniks PCOSiga haigetel. 80% PCOSiga haigetest on tundlikud klomifeeni suhtes, 50% nendest rasestuvad. Ravi mõjutab endogeenset FSH sekretsiooni, paraneb peatunud folliikulogenees. Deksametasooni kasutatakse adjuvantravina koos klomifeeniga, eriti DHEAS kõrge taseme korral. Klomifeen-resistentsetel naistel võib kasutada gonadotropiinravi (HMG, FSH) alandamiseks kõrget LH taset. Metformini kasutatakse adjuvandina klomifeenravi ja gonadotropiinravi korral. Metforminil ei ole leitud teratogeenseid toimeid lootele *in vitro* ja *in vivo*. Metforminiga jätkamine raseduse ajal on lubatud.

Kas kehakaalu langus võib soodustada ovulatsiooni? Kehakaalu langetamisega 5% võrra PCOSiga haigetel kaasneb androgeenide, vaba testosterooni, insuliini, mõnedel juhtudel LH taseme langus vereseerumis. Menstruatsioonitsükkel võib taastuda spontaanselt, suureneb rasestumise tõenäosus.

Luteaalfaasi puudulikkus. PCOSi korral on tegemist kollaskeha puudulikkusega. Luteaalfaasi puudulikkuse raviks kasutatakse progesterooni (valikravim on Duphaston) 10–20 mg 12–14 päeva jooksul tsükli II poolel (16.–27. päevani). Rasestumise korral on soovitatav jätkata ravi raseduse esimese kolme kuu jooksul või isegi kuni platsenta täieliku formeerumiseni (20 nädalat).

Operatiivne ravi – laparoskoopiline munasarjade elektrokoagulatsioon või elektrolaserravi, mille käigus hävitatakse osa folliikuleid. Normaalne tsükkel taastub kas spontaanselt või pärast klomifeenravi.

Kunstlik viljastamine PCOSiga patsientidel väärib tähelepanu. Oluline on PCOSi täpne diagnoosimine, sest need patsiendid võivad olla väga tundlikud ovulatsiooni induktsiooni suhtes. Ovulatsiooni stimuleerimine gonadotropiinide või klomifeeniga suurendab neil ovariaalse hüperstimulatsiooni sündroomi riski.

3. Patsient, kellel on ebaregulaarne tsükkel ja hirsutism. Sobivaimaks peetakse ravi kombineeritud rasestumisvastaste tablettidega (minimaalselt 6 kuud), mis sisaldavad antiandrogeense toimega (tsüproteroonatsetaat) gestageeni. Tsüproteroonatsetaat blokeerib DHT sidumist retseptorite poolt, vähendab 5 α reduktasi aktiivsust. Diane-35 kui efektiivne antiandrogeense toimega suukaudne rasestumisvastane preparaat omab ka olulist antigonadotropset toimet, seepärast ei ole pikaajaline ravi (üle 6 kuu) soovitatav.

Antiandrogeense toimega ravimitest kasutatakse ka flutamiidi (rakusisena androgeeni retseptori blokaator), spironolaktooni, ketokonazooli ja finasteriidi (ensüümi 5 α -reduktaasi 2 tüübi sünteesitud inhibiitor). Viimaste kasutamise ajal on oluline vältida rasestumist (1, 2, 20–24).

Kirjandus

1. ACOG practice bulletin. Polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2002;41:335–48.
2. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Gynaecology Forum* 1999;1–12.
3. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril* 2000;74(1):49–58.
4. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998;317:329–32.
5. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North America* 1999;28(2):397–408.
6. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North America* 1999;28(2):265–93.
7. Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone – binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002;109(7):973–81.
8. Clifford K. Polycystic ovaries, hypersecretion of luteinising hormone and reproductive outcome. *Gynecol Forum* 1998;3(1):13–6.
9. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001;52:401–19.
10. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2002;26:883–96.
11. Reimand K, Talja I, Metsküla K, Kadastik Ü, Matt K, Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol* 2001;51(2):167–76.
12. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003;101(5):995–1007.
13. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE hyperandrogenism guidelines. *Endocr Pract* 2001;7(2):120–314.
14. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony in luteinizing hormone, testosterone, and androstendione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):72–9.
15. Glueck CJ, Awadalla SD, Phillips H, Cameron D, Wang P. Polycystic ovary syndrome, infertility, familial thrombophilia, familial hypofibrinolysis, recurrent loss of in vitro fertilized embryos, and miscarriage. *Fertil Steril* 2000;74(2):394–7.

16. Apert D, Butzow T, Yen SS. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2966–73.
17. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86(1):66–71.
18. Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationships of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: A controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:289–96.
19. Obiezu CV, Scorilas A, Magklara A, Thornton MH, Wang CY, Stanczyk FZ, et al. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 are markedly elevated in urine of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1558–61.
20. Tan WC, Yap C, Tan AS. Clinical management of PCOS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:689–96.
21. la Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, de Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;72(6):985–9. Erratum in: *Fertil Steril* 2000;73(4):874.
22. Väli M, Rull K. Metformin polütsüstiliste munasarjade raviks. *Eesti Arst* 2001;80(2):68–71.
23. Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):785–93.
24. Mansfield R, Galla R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79(4):965–62.

Summary

Polycystic ovary syndrome – clinical significance

Polycystic ovary syndrome (PCOS) was first described by Stein and Leventhal in 1935. PCOS is the most prevalent endocrinopathy with genetic predisposition, affecting 5% to 10% of premenopausal women. PCOS is a condition of unexplained hyperandrogenic anovulation that most likely represents a heterogeneous disorder. The aetiology of the condition is unknown. There is some evidence of autosomal transmission related to strong familial clustering. Recent findings suggest that the principal underlying disorder is one of insulin

resistance, with the resultant hyperinsulinaemia stimulating excess ovarian androgen production. Associated with prevalent insulin resistance, these women exhibit a characteristic dyslipidaemia and a predisposition to non – insulin dependent diabetes and cardiovascular disease in later life. The treatment of PCOS is largely symptom based and empirical. It includes lifestyle modification, use of cyclical progestagens and antiandrogens. Ovulation induction by drug therapy and ovarian drilling are used to treat subfertility in women with PCOS. Therapeutic approaches to PCOS remain an ongoing source of debate. Insulin sensitizing agents may bring new hope in therapy and it seems that primary treatment should focus on metabolic sequelae.

kadri.matt@kliinikum.ee